

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-339192

(43)公開日 平成5年(1993)12月21日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 49/493		7457-4H		
B 0 1 J 27/02	X	9342-4G		
31/02	X	7821-4G		
31/14	X	7821-4G		

C 0 7 D 307/ 32

Q

審査請求 未請求 請求項の数10(全 11 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平3-120165

(22)出願日 平成3年(1991)5月24日

(31)優先権主張番号 5 2 8, 6 2 6

(32)優先日 1990年5月24日

(33)優先権主張国 米国 (U S)

(71)出願人 591008971

イー・アール・スクイブ・アンド・サンズ・インコーポレイテッド
E. R. SQUIBB & SONS, INCORPORATED
アメリカ合衆国08543-4000ニュージャージー州プリンストン、ローレンスビループリンストンロード (番地の表示なし)

(72)発明者 サリーム・アフマド

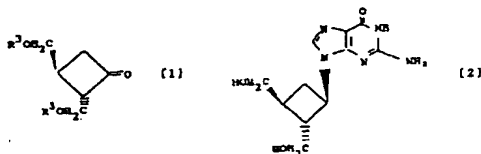
アメリカ合衆国ニュージャージー州ブレインズボロ、ハンターズ・グレン・ドライブ24-16番

(74)代理人 弁理士 青山 蓑 (外1名)

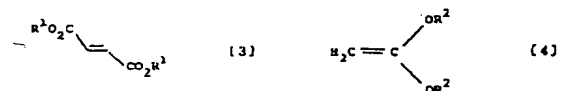
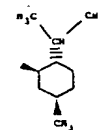
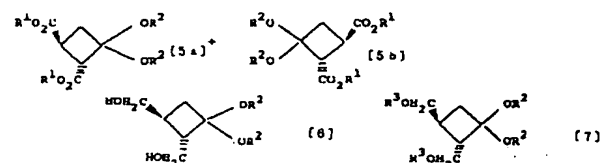
(54)【発明の名称】 光学活性シクロブタノン類の製造法

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 下記式〔1〕の光学活性シクロブタノン化合物の新規製造法、およびそのための中間体を提供する。この化合物は式〔2〕の抗ウイルス活性を有する化合物を製造するために使用される。

【式中、R³は保護基を表わす】

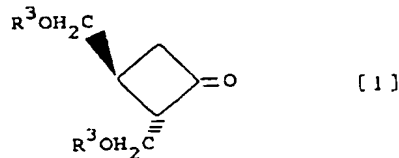
【構成】 この製造法は、(a) 式〔3〕の化合物を式〔4〕の化合物とルイス酸の存在下に反応させて、式〔5a〕及び〔5b〕のジアステレオマー混合物を製し、(b) 結晶化またはクロマトグラフィーにより化合物〔5a〕純品を得、(c) 化合物〔5a〕を還元剤と反応させて、式〔6〕の化合物を製し、(d) 化合物〔6〕のヒドロキシ基をR³基で保護して、式〔7〕の化合物を製し、次いで(e) 酸触媒を用いて化合物〔7〕を加水分解することから成る。

【式中、R¹は例えばを、R²は例えばメチルを、表わす】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式:

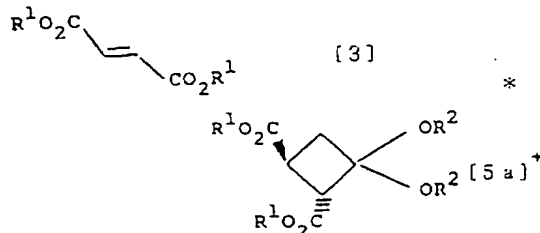
【化1】



【式中、R³は保護基を表わす】で示される光学活性化合物を製造するに当り、

(a)式:

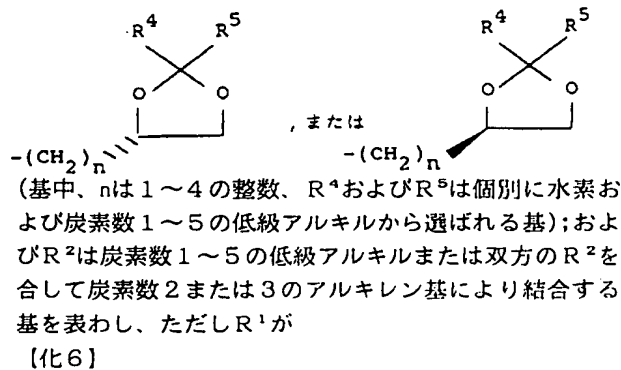
【化2】



【式中、R¹は式: R¹OHで示されるホモキラルアルコールからヒドロキシ基を除いて得られる基であって、炭素数4~20の分枝鎖状アルキル、置換基を有する炭素数1~20の直鎖もしくは分枝鎖状アルキル、置換基を有する炭素数3~20のシクロアルキル、炭素数6~20の架橋シクロアルキル、置換基を有する炭素数6~2

5の低級アルコキシ)、-O-CH=、-O-C= (炭素数1~5の低級アルキル)およびフェニルである)、炭素数4~6のラクトン基、置換基を有する炭素数4~6のラクトン基(ラクトンの置換基は次の基から選ばれる1個ないしそれ以上の基である:炭素数1~5の低級アルキル、ハロ、炭素数1~5の低級アルコキシおよびフェニルである)、

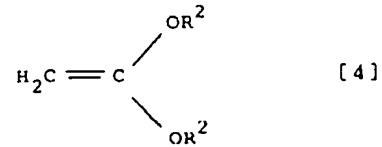
【化5】



【化6】

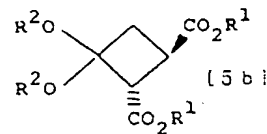
*で示される化合物を、式:

【化3】

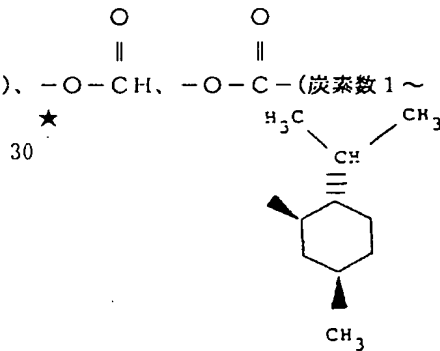


で示される化合物と、ルイス酸の存在下に反応させて式:

10 【化4】



20 ※Oの架橋シクロアルキル、炭素数7~20のポリシクロアルキル、置換基を有する炭素数7~20のポリシクロアルキル(上記置換基は、次の基から選ばれる1個ないしそれ以上の置換基である:炭素数1~5の低級アルキル、ハロ、炭素数1~5の低級アルコキシ、

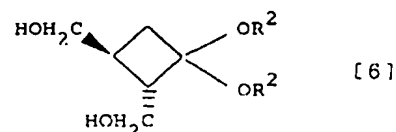


、およびR²がメチルであるとき、ルイス酸は四酸化チタン、四酸化スズ、三フッ化ホウ素エーテル錯化合物または三臭化ホウ素であることができない】で示されるジアステレオマー混合物を製し、

(b)結晶化またはクロマトグラフィーにより化合物[5a]純品を得、

(c)化合物[5a]を還元剤と反応させて式:

【化7】



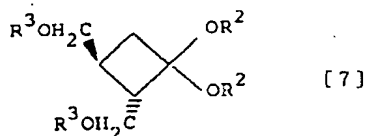
で示される化合物を製し、

50 (d)化合物[6]のヒドロキシ基をR³基で保護して式:

3

4

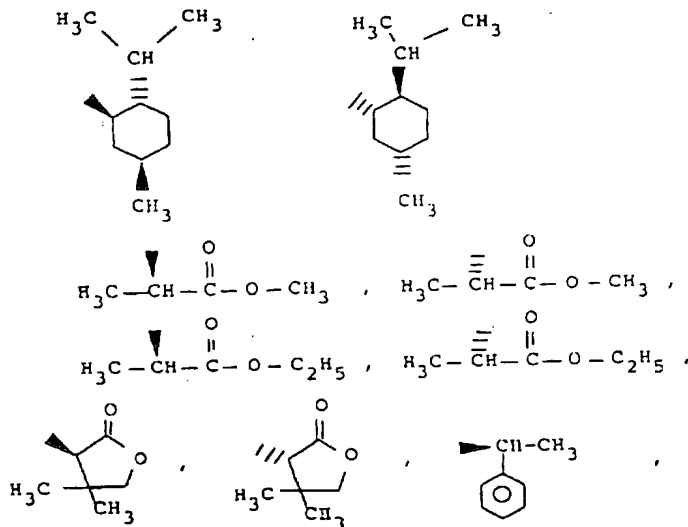
【化8】



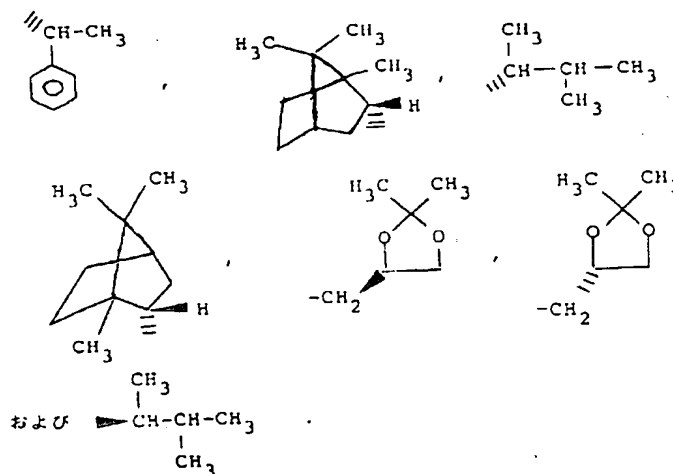
で示される化合物を製し、

(e) 酸触媒を用いて化合物[7]を加水分解して化合物[1]を得ることを特徴とする前記光学活性化合物[1]の製造法。

【請求項2】 ルイス酸が、塩化ジエチルアルミニウム *10 【化9】



【化10】



から選ばれる基である請求項1記載の製造法。

【請求項5】 R¹が

【化11】

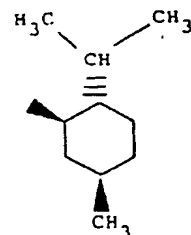
*ム、塩化ジイソブチルアルミニウム、二塩化エチルアルミニウム、二塩化イソプロポキシアルミニウム、三塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素、四塩化チタン、ジクロロジイソプロポキシチタン、四塩化スズおよび三塩化スズから選ばれる請求項1記載の製造法。

【請求項3】 ルイス酸が塩化ジ(低級アルキル)アルミニウムで、該ルイス酸中のそれぞれの低級アルキル基の炭素数は2~4である請求項1記載の製造法。

【請求項4】 R¹が

※

※



、およびR²がメチルである請求項1記載の製造法。

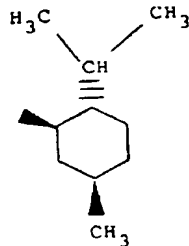
50 【請求項6】 化合物[3]当量当り、化合物[4]を約

5

0.1~5.0当量存在させ、化合物[3]当量当り、ルイス酸を約0.5~5.0当量存在させ、工程(a)の反応液を約-100~+25℃で約1分~24時間攪拌する請求項1記載の製造法。

【請求項7】 R¹が

【化12】



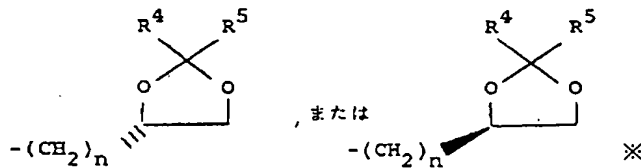
、およびR²がメチルで、ルイス酸が塩化ジイソブチルアルミニウムであり、化合物[3]当量当り、化合物[4]を1.0~2.0当量存在させ、化合物[3]当量当り、ルイス酸を1.5~2.5当量存在させ、工程(c)の還元剤が水素化リチウムアルミニウム、工程(d)の保護基がベンゾイルである請求項1記載の製造法。



-C-(炭素数1~5の低級アルコキシ)、-O-CH、-O-C-(炭素数1~

5の低級アルキル)およびフェニルである)、炭素数4~6のラクトン基、置換基を有する炭素数4~6のラクトン基(ラクトンの置換基は次の基から選ばれる1個ないしそれ以上の基である:炭素数1~5の低級アルキル、ハロ、炭素数1~5の低級アルコキシおよびフェニルである)。

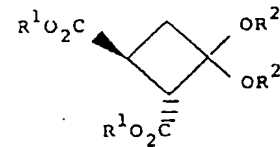
【化14】



6

*【請求項8】 式:

【化13】



【式中、シクロブタン環における絶対立体化学は(1S, 2R)、R¹は式: R¹OHで示されるホモキラルアルコールからヒドロキシ基を除いて得られる基であって、炭素数4~20の分枝鎖状アルキル、置換基を有する炭素数1~20の直鎖もしくは分枝鎖状アルキル、置換基を有する炭素数3~20のシクロアルキル、炭素数6~20の架橋シクロアルキル、置換基を有する炭素数6~20の架橋シクロアルキル、炭素数7~20のポリシクロアルキル、置換基を有する炭素数7~20のポリシクロアルキル(上記置換基は、次の基から選ばれる1個ないしそれ以上の置換基である:炭素数1~5の低級アルキル、ハロ、炭素数1~5の低級アルコキシ、

* 20

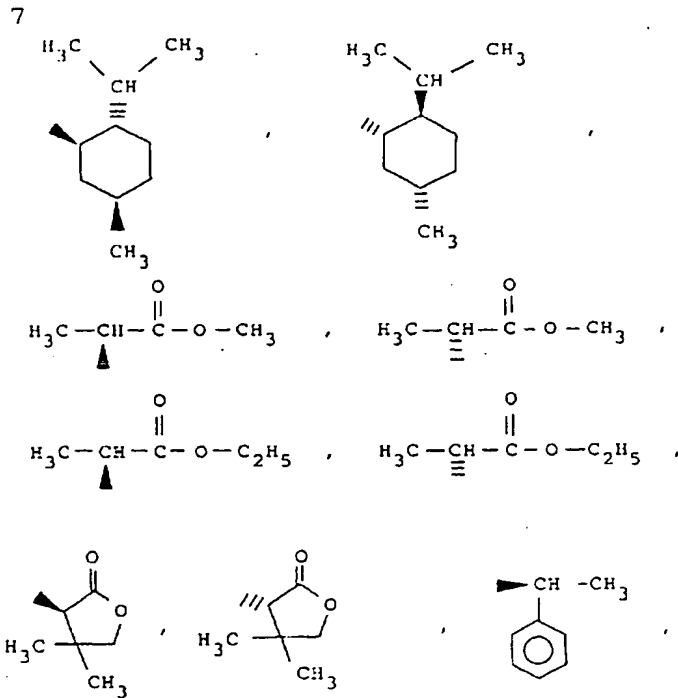


※(基中、nは1~4の整数、R⁴およびR⁵は個別に水素および炭素数1~5の低級アルキルから選ばれる基である);およびR²は炭素数1~5の低級アルキルまたは双方のR²を合して炭素数2または3のアルキレン基により結合する基を表わす]で示される化合物。

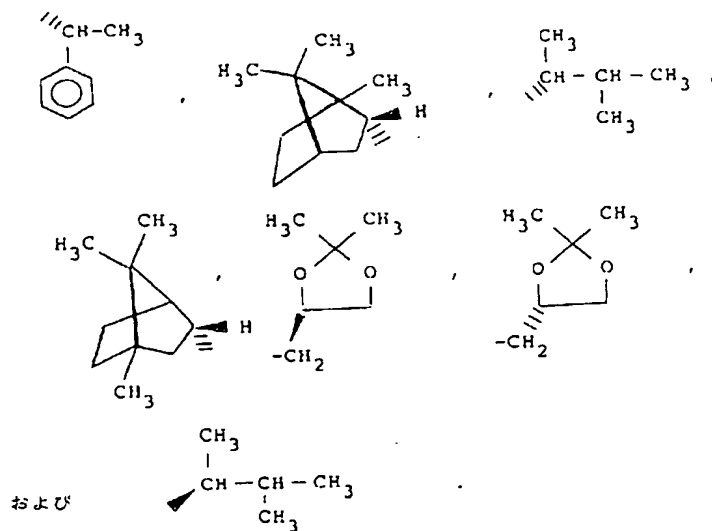
【請求項9】 R¹が

30 【化15】

※



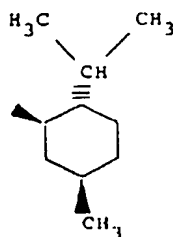
【化16】



から選ばれる基である請求項8記載の化合物。

【請求項10】 R^1 が

【化17】



、および R^2 がメチルであって、(1S-trans)-3,3-ジメトキシ-1,2-シクロブタンニカルボン酸・ジ-(-)-メンチルエステルの名称を有する請求項8記載

の化合物。

【発明の詳細な説明】

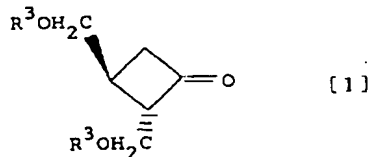
40 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は光学活性シクロブタン類の製造法、詳しくは光学活性シクロブタン類の製造法および該製造法における中間体に関する。本発明の製造法により製せられる光学活性シクロブタン類は抗ウイルス剤として有用な光学活性シクロブタンヌクレオチド製造のための中間体である。

【0002】 更に詳しくは本発明は式：

【化18】

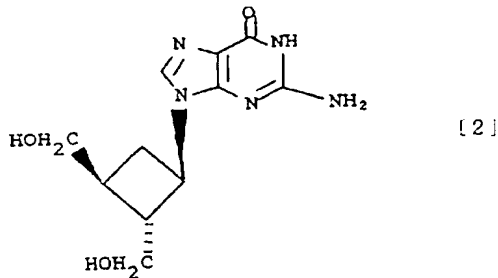
9



で示される光学活性シクロブタノン化合物[式中、 R^3 は保護基を表わす]の製造法に関する。本発明は化合物[1]の製造法および該製造法における新規中間体を提供する。

【0003】光学活性を有するシクロブタノン化合物 10 [1]は式:

【化19】



で示される光学活性シクロブタンヌクレオチド類似体 1 $R-(1\alpha, 2\beta, 3\alpha)-2$ -アミノ-9-[2,3-ビス(ヒドロキシメチル)シクロブチル]-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オンの製造における中間体として有用である。化合物[2]およびその薬学的に許容される塩類は抗ウイルス活性を現わす。特に説明しない限り、化合物[1]および[2]は光学活性を有し、これらの化合物の絶対立体化学は前記図式により示されるようにそれぞれ(2S, 3S)および(1R, 2R, 3S)である。

10

【0004】

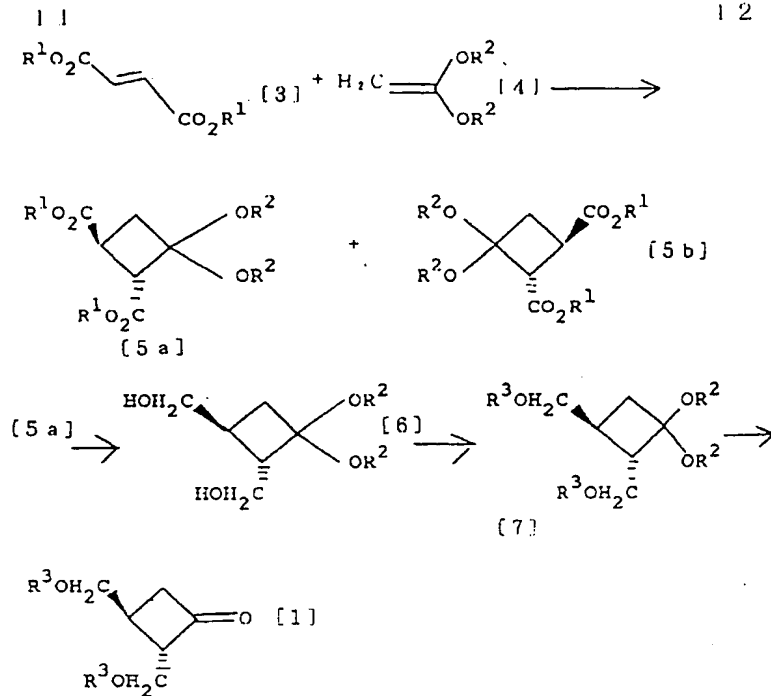
【従来の技術】光学活性型化合物[1]の製造およびその光学活性化合物[2]への変換は、イチカワ(Ichikawa, Y)ら:ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティ・ケミカル・コミュニケーション(J. Chem. Soc., Chem. Commun.)1989年1919~1921、1990年3月14日公開欧州特許出願第358,154号、および1990年5月2日公開欧州特許出願第366,059号中に開示されている。

【0005】化合物[1]の不活性型(すなわちラセミ混合物)の製造およびその光学不活性な化合物[2](±)-(1 α , 2 β , 3 α)-2-アミノ-9-[2,3-ビス(ヒドロキシメチル)シクロブチル]-1,9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オンへの変換は、スラサーチク(Slusarchyk, W. A.)ら:テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Lett.)1989年6453~6456、1989年10月4日公開欧州特許出願第335,355号、ノルベック(Norbeck, D. W.)ら:ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)1990年33巻1281~1285、および1990年5月2日公開欧州特許出願第366,059号中に開示されている。更に化合物[1]の光学不活性型の製造法は、ホンジョ(Honjo, M)ら:ケミカル・アンド・ファーマスーティカル・ブリティン(Chem. Pharm. Bull.)1989年37巻1413~1415に開示されている。

【0006】

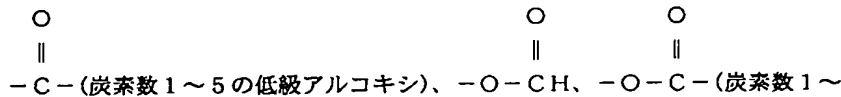
【発明の構成と効果】本発明の製造法は次の反応工程で示される:

30 【化20】



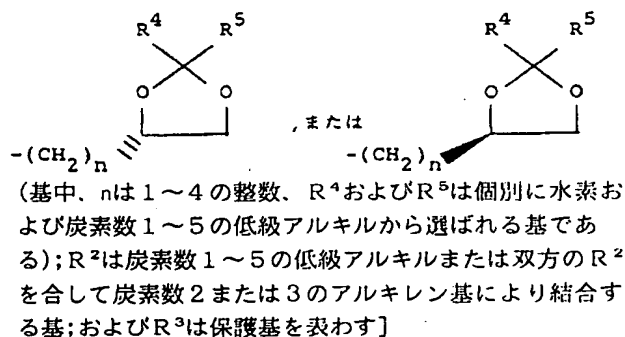
[各式中、R¹は式：R¹OHで示されるホモキラルアルコールからヒドロキシ基を除いて得られる基であって、炭素数4～20の分枝鎖状アルキル、置換基を有する炭素数1～20の直鎖もしくは分枝鎖状アルキル、置換基を有する炭素数3～20のシクロアルキル、炭素数6～20の架橋シクロアルキル、置換基を有する炭素数6～20

* Oの架橋シクロアルキル、炭素数7～20のポリシクロアルキル、置換基を有する炭素数7～20のポリシクロアルキル(上記置換基は、次の基から選ばれる1個ないしそれ以上好ましくは1、2もしくは3個の置換基である：炭素数1～5の低級アルキル、ハロ、炭素数1～5の低級アルコキシ、



5の低級アルキル)およびフェニルである)、炭素数4～6のラクトン基、置換基を有する炭素数4～6のラクトン基(ラクトンの置換基は次の基から選ばれる1個ないしそれ以上好ましくは1もしくは2個の基である：炭素数1～5の低級アルキル、ハロ、炭素数1～5の低級アルコキシおよびフェニルである)。

[化21]



[0007] 化合物[5a]および[5b]は互に関連するジアステレオマーであって、前記反応工程の図式で示されるようにそれらの絶対立体化学は、化合物[5a]のシク

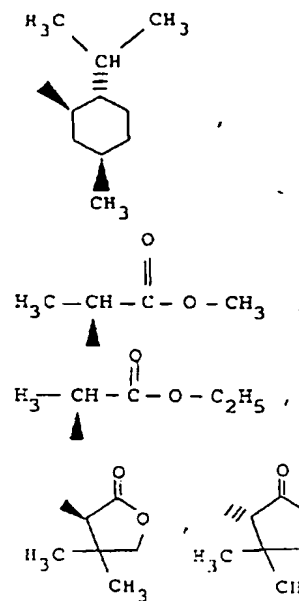
※ロブタン1位および2位が(1S, 2R)、化合物[5b]のシクロブタン1位および2位が(1R, 2S)である。特に説明しない限り化合物[6]および[7]は光学活性であって、それらの絶対立体化学は(1S, 2S)である。

[0008] 化合物[6]および[7]の光学不活性型の製造法は、以前スラサーチク(Slusarchyk, W. A.)ら：テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Lett.) 1989年6453～6456、および1989年10月4日公開欧州特許出願第335,355号に開示された。

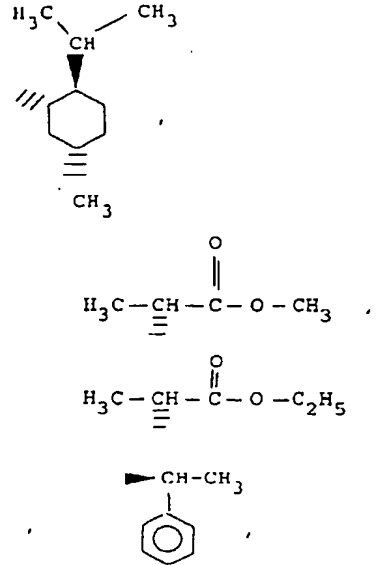
[0009] 用語“低級アルキル”は炭素数1～5の直鎖および分枝鎖基の双方を意味する。同様に用語“低級アルコキシ”は酸素に結合した上記のような低級アルキル基を意味する。用語“ハロ”はBr、Cl、FおよびIを意味する。

[0010] 適当なR³保護基は、t-ブチルジフェニルシリルおよびトリイソプロピルシリルのような束縛シリル基、アセチルおよびベンゾイルのようなアシル基、ベンジル基、4-メトキシベンジルおよび3,4-ジメトキシベンジルのような置換ベンジル基を包含する。

13

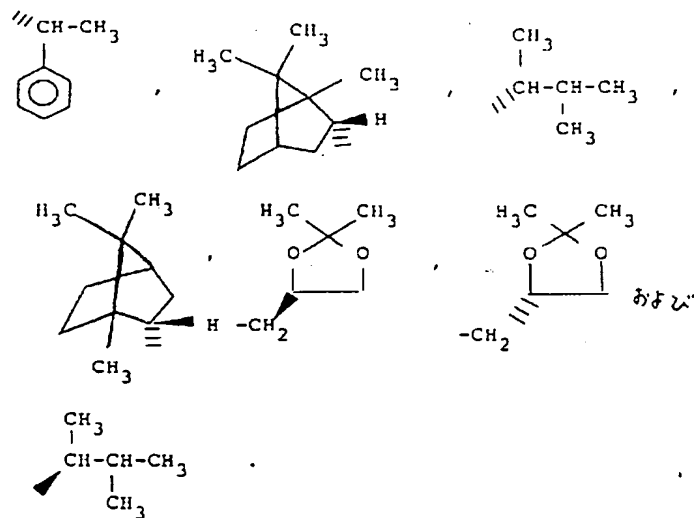
【0011】 適当なR¹基は

* * 【化22】



【化23】

20



で示される基を包含する。

【0012】 これらのR¹基は、光学活性アルコール類：(+)—または(—)—メントール、(+)—または(—)—乳酸メチルもしくは乳酸エチル、(+)—または(—)—パントラクトン、(+)—または(—)—α—フェネチルアルコール、(+)—または(—)—ボルネオール、(+)—または(—)—α、β—イソプロピリデングリセロール、(+)—または(—)—3—メチル—2—ブタノールなどから得られる基(すなわちR¹OHが(+)—または(—)—メントール、(+)—または(—)—乳酸メチルもしくは乳酸エチル、(+)—または(—)—パントラクトン、(+)—または(—)—α—フェネチルアルコール、(+)—または(—)—ボルネオール、(+)—または(—)—α、β—イソプロピリデングリセロール、(+)—または(—)—3—メチル—2—ブタノールなどであるアルコール類からヒドロキシ※50

※基を除いた基)である。好ましいR²基はメチルおよびエチルである。

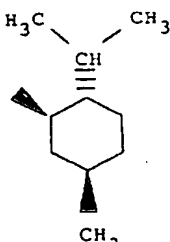
【0013】 化合物[5a]は、化合物[3]と化合物[4]をルイス酸の存在下に反応させることにより製せられる。かかるルイス酸は、塩化ジエチルアルミニウム、塩化ジイソブチルアルミニウム、二塩化エチルアルミニウム、二塩化イソプロポキシルアルミニウム、三塩化アルミニウムなどのようなアルミニウム化合物、三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素などのようなホウ素化合物、四塩化チタン、ジクロロジイソプロポキシチタンなどのようなチタン化合物、四塩化スズ、三塩化スズなどのようなスズ化合物として例示されるルイス酸を包含する。化合物[3]および化合物[4]は、化合物[3]の当量当り化合物[4]を0.1～5当量の比率で使用する。ルイス酸触媒は、化合物[3]の当量当り触媒を0.5～5当量使用する

15

る。塩化メチレン、トルエン、ヘキサン、石油エーテル、およびトルエンとヘキサンの混合物などのような溶媒中で反応を進行させる。反応混合物を約 $-100 \sim -25^\circ\text{C}$ で約1分～24時間攪拌する。ルイス酸が四塩化チタン、四塩化スズ、三フッ化ホウ素エーテル錯化合物または三臭化ホウ素であるとき、 R^1 が(－)－メントールから誘導される量および R^2 がメチルであることができないことは注意すべきことである。この反応で化合物[5a]に加うるにそのジアステレオマー[5b]も異なる量で得られることができる。この反応で生成する化合物[5a]と[5b]の相対的量は、反応物質、反応試剤および反応条件に依存し、特に化合物[5a]と[5b]の相対的量は、選択された R^1 基の絶対立体化学に依存する。この反応から得られた粗生成物[5a]を結晶化またはクロマトグラフィーにより精製することができる。

【0014】好ましくは化合物[3]の R^1 基は(－)－メントールから誘導される基、すなわち R^1 が

【化24】



で示される基、ルイス酸は、各低級アルキルが炭素数2～4の基である塩化ジ(低級アルキル)アルミニウムである。化合物[3]の R^1 が(－)－メントールから誘導される基、ルイス酸が塩化ジ(低級アルキル)アルミニウムであるとき、この反応に使用する化合物[4]の量は化合物[3]の当量当り好ましくは1～2当量、ルイス酸の量は化合物[3]の当量当り好ましくは1.5～2.5当量であって、反応混合物を好ましくは約 $-80 \sim -40^\circ\text{C}$ で好ましくは約5分～2時間攪拌する。

【0015】最も好ましくは化合物[3]の R^1 基は(－)－メントールから誘導される基、ルイス酸は塩化ジエチルアルミニウムまたは塩化ジイソブチルアルミニウム、 R^2 はメチルである。たとえば R^1 基が(－)－メントールから誘導される基である化合物[3]1当量と R^2 がメチルである化合物[4]1.1当量を、トルエン中、塩化ジイソブチルアルミニウム2当量の存在下、約 -78°C で約30分間反応させるとき、ジアステレオマー[5b]に比較して大過剰量の高収率で化合物[5a]が得られる。粗生成物[5a]を、シリカゲル上クロマトグラフィーまたはメタノールもしくはメタノール－水からの結晶化により精製される。

【0016】 R^1 が前記のような基である化合物[3]は、商業的に得ることができる(たとえば R^1 が光学活性アルコール(－)－メントールから誘導される基である化合物[3]はAldrich Chemical Companyから得る

16

ことができる)か、またはこの技術分野で知られた方法により容易に製造することができる[たとえばハースコック(Hearth-cock, C. H.)ら: J. Med. Chem. 1989年32巻197～202、シャーフ(Scharf, H. D.)ら: ヘミシエ・ペリヒテ(Chem. Ber.) 1986年119巻3492～3497、ヘルムヘン(Helmen, G.)ら: DE 3702084参照]。 R^2 が前記のような基である化合物[4]は商業的に入手できる(たとえばWiley Organics Inc.)か、またはこの技術分野で知られた方法により容易に製造することができる[たとえばオーガニック・シンセシス・コレクティブ・ボリウム(Organic Synthesis Collective Volume) III巻506頁、マックエルベイン(S. M. McElvain): ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ(J. Amer. Chem. Soc.) 1955年77巻5601～5606参照]。ルイス酸は商業的に入手できるか、またはこの技術によく知られた方法により製造することができる。

【0017】化合物[6]は、化合物[5a]と水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素リチウムなどのような還元剤を、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのような溶媒中で反応させることにより製せられる。反応混合物を 0°C ないし溶媒の還流温度で5分～24時間、好ましくは30分～4時間攪拌する。この技術分野で知られた方法により、化合物[6]を単離、精製する。

【0018】 R^3 が保護基である化合物[7]は、化合物[6]と対応する保護基前駆体を反応させることにより製せられる。適当な保護基 R^3 は、束縛シリル基(たとえばヒープチルジフェニルシリルもしくはトリイソプロピルシリル)、ベンジルまたは置換ベンジル基、アシル基(たとえばアセチルもしくはベンゾイル、好ましくはベンゾイル)などを包含する。 R^3 が束縛シリル基である化合物[7]は、ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフランのような溶媒中、トリエチルアミンまたはイミダゾールのような塩基の存在下、化合物[6]を適当なシリル試剤たとえば対応する塩化トリ(炭化水素)シリルで処理することにより、製せられる。 R^3 がベンジルまたは置換ベンジルである化合物[7]は、テトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミドのような溶媒中、水素化ナトリウムのような適当な塩基の存在下、化合物[6]をハロゲン化ベンジルまたは置換ハロゲン化ベンジルで処理することにより、製せられる。 R^3 がアセチルまたはベンゾイルのようなアシルである化合物[7]は、ピリジン、またはテトラヒドロフラン／トリエチルアミン、または酢酸エチル／トリエチルアミン、好ましくは酢酸エチル／トリエチルアミンのような溶媒中、化合物[6]を、対応するアシル無水物またはハロゲン化アシル、好ましくは塩化ベンゾイルまたは安息香酸無水物で処理することにより、製せられる。任意に4,4-ジメチルアミノピリジンのような触媒を反応混合物に加える。ベンゾイル化

17

反応は、 $-10 \sim 35^\circ\text{C}$ 好ましくは $-5 \sim 25^\circ\text{C}$ 、15分～48時間好ましくは30分～24時間で進行させる。反応混合物に水を加え、混合物を攪拌し、生成物を抽出し、任意にたとえばクロマトグラフィーにより精製する。

【0019】化合物[1]は、水、水-アセトニトリル、水-ジオキサン、アセトンなど好ましくは水-アセトニトリルのような溶媒または溶媒混合物中、化合物[7]を硫酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸などのような酸触媒好ましくは硫酸で処理することにより製せられる。反応混合物を $0 \sim 60^\circ\text{C}$ 好ましくは $15 \sim 30^\circ\text{C}$ で30分～48時間好ましくは2～24時間攪拌する。この反応混合物を中和し、生成物を抽出し、任意にたとえばクロマトグラフィーまたは結晶化により精製する。

【0020】

【実施例】以下記載の実施例は本発明の特定の実施態様である。

実施例1

(1S-trans)-3,3-ジメトキシ-1,2-シクロブタンニカルボン酸ジ-(α)-メンチルエステルの製造:—アルゴン雰囲気下、フマル酸ジ-(α)-メンチル(100g)を乾燥トルエン400mlに溶解し、 -75°C に冷却する。この溶液を攪拌しながらこれに塩化ジイソブチルアルミニウム(99.5ml)を15分間に渡って加える。得られたオレンジ色の混合物を -75°C で15分間攪拌し、1,1-ジメトキシエチレン(24.7g)を15分間に渡って加える。反応混合物を -78°C で10分間攪拌後、メタノール(30ml)を15分間に渡って加え、混合物を30分間攪拌する。 $-60 \sim -40^\circ\text{C}$ で5分間に渡ってヘキサン(250ml)、次いで15分間に渡って20%水酸化ナトリウム水溶液(40ml)を加える。反応混合物をゆっくり(45分間に渡って) 10°C に昇温し、無水硫酸マグネシウム(40g)を加える。混合物を室温にして濾過し、濾液を減圧下に濃縮し、生成した油状物(119.5g)を減圧下に固化する。粗生成物をメタノール-水(95:5)から再結晶し、白色固体として標記化合物102g(HPLCにより判断されるように異性体純品)を得る。融点 89°C 。 $[\alpha]_D = -28.5'$ ($c = 1$, CHCl_3)。

【0021】別法として塩化ジイソブチルアルミニウムの代わりに塩化ジエチルアルミニウムを用い、次に記載のように処理し、標記化合物を得ることができる。窒素雰囲気下、フマル酸ジ-(α)-メンチル(1.0g)のトルエン5ml溶液を -78°C で攪拌しながらこれに、塩化ジエチルアルミニウム溶液(ヘキサン中1M・5.1ml)を滴加する。反応混合物を上記温度で15分間攪拌し、1,1-ジメトキシエチレン0.247gを加える。反応混合物を -78°C で30分間攪拌し、ヘキサン50mlと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20mlの混合物に注意して加える。有機層を更に飽和炭酸水素ナトリウム溶液

18

(20ml×2回)、水(20ml×3回)で洗い、乾燥(硫酸マグネシウム)し、減圧下に濃縮して濃厚油状物1.23gを得る。粗混合物をメタノール-水(95:5)から再結晶し、HPLCおよびNMRによる純品として標記化合物0.98gを得る。

【0022】実施例2

(1S-trans)-3,3-ジメトキシ-1,2-シクロブタンジメタノールの製造:—

アルゴン雰囲気下、(1S-trans)-3,3-ジメトキシ-1,2-シクロブタンニカルボン酸ジ-(α)-メンチルエステル(3.5g)の乾燥テトラヒドロフラン15ml溶液を、乾燥テトラヒドロフラン73ml中水素化アルミニウムリチウム420mgの懸濁液に、室温で5分間に渡って滴加する。混合物を 55°C で1時間加温した後、薄層クロマトグラフィーにより出発物質は観察されなかった。反応混合物を 5°C に冷やしてこれに水420 μl 、15%水酸化ナトリウム水溶液420 μl 、および水1.28mlを順次加える。得られた懸濁液を室温で15分間攪拌し、次いで無水硫酸マグネシウム約5gを加え、更に0.5時間攪拌を続ける。セライトに通して固体を濾去し、無色清澄な濾液を濃縮し、半固体残留物(標記化合物と(α)-メントールの混合物)3.7gを得る。この残留物を水35ml、メタノール3.5mlおよびヘプタン20mlの混合物に溶解する。有機層を分離し、水層を更にヘプタンで(10ml×3回)抽出する。有機分画を水5mlで1回洗う。水性分画を合して減圧下、約5mlに濃縮し、塩化ナトリウムで飽和し、酢酸エチルで(20ml×2回)抽出する。酢酸エチル抽出物を合して無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、無色清澄な油状物として標記化合物1.33gを得る。

【0023】 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.69 (ddd, 1H, $J = 1, 2, 7, 8, 12, 3 \text{ Hz}$, H-4); 2.1 (m, 1H, H-3); 2.35 (m, 2H, H-2およびH-4); 2.64 (s, 2H, $2 \times \text{OH}$); 3.184 (s, 3H, OCH_3); 3.188 (s, 3H, OCH_3); 3.51 (dd, 1H, $J = 8, 8, 10, 5 \text{ Hz}$)および3.75 (m, 3H) [$2 \times \text{OCH}_2$]。

【0024】別法として、標記化合物と(α)-メントールから成る前記粗半固体混合物を次のように処理することができる。(1S-trans)-3,3-ジメトキシ-1,2-シクロブタンニカルボン酸ジ-(α)-メンチルエステル17.5gを水素化アルミニウムリチウムで還元して得られた粗混合物を、ヘプタン100mlに溶解し、水で(50ml×4回)洗う。水性分画を合してヘプタン25mlで洗い、次いで硫酸アンモニウム(45g)で飽和し、酢酸エチルで(50ml×4回)抽出する。酢酸エチル抽出物を合して無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、無色油状物として標記化合物6.3gを得る。

【0025】実施例3

(1S-trans)-3,3-ジメトキシ-1,2-シクロブ

19

タンジメタノール・ニ安息香酸エステルの製造:—
アルゴン雰囲気下、(1S-trans)-3,3-ジメトキシ-1,2-シクロブタンジメタノール300mgの乾燥ピリジン3.4ml溶液(5℃)に、塩化ベンゾイル494μlを滴加する。混合物を冷やししながら更に1.5時間攪拌後、水100μlを加える。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水性10%塩酸、食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム、および食塩水で洗う。有機溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、無色清澄な油状物として標記化合物642mgを得る。半分取HPLCにより標記化合物の分析試料を調製する。[α]_D²⁵=54.3°(c=0.94, CHCl₃)。

【0026】別法として、(1S-trans)-3,3-ジメトキシ-1,2-シクロブタンジメタノール147.7gの酢酸エチル900ml溶液を氷浴上、内部温度8℃に冷やし、この溶液を安息香酸無水物410g、トリエチルアミン211g、および4,4-ジメチルアミノピリジン6.5gで処理する。攪拌した混合物を15時間かけて室温に戻す。混合物を水45mlで処理し、室温で6時間攪拌する。混合物を酢酸エチル1lで希釈し、水(11 20

20

×2回)、1N塩酸(0.5l×2回)、水(0.5l)、10%炭酸水素ナトリウム(0.5l×2回)、および食塩水(0.5l)で洗浄する。有機溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮して標記化合物309.2gを得る。

【0027】実施例4

(2S-trans)-2,3-ビス[(ベンゾイルオキシ)メチル]シクロブタノンの製造:—

アセトニトリル12mlと水性0.5N硫酸3.8ml中、(1S-trans)-3,3-ジメトキシ-1,2-シクロブタンジメタノール・ニ安息香酸エステル(312mg)の溶液を、室温で一夜攪拌する。更に、水性0.5N硫酸1.9mlを加えて6時間攪拌を続けてその後は薄層クロマトグラフィーにより出発物質は残留していなかった。溶液を酢酸エチルで希釈し、食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗う。有機溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、白色固体として標記化合物245mgを得る。標記化合物の分析試料を塩化メチレン-エーテルから再結晶する。融点95.5~97℃。[α]_D²⁵=24.1°(c=1.31, CHCl₃)。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C07C 45/42				
	49/517	7457-4H		
	69/757	Z 9279-4H		
	69/76	Z 9279-4H		
C07D 307/33				
	317/24			
// C07B 61/00	300			